

Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy

<http://recherche.chru-nancy.fr>

Numéro 8
JUN 2019

VALORISATION
COMMUNAUTÉ DE DESTIN
AUDIT RECHERCHE
NOUVELLE GOUVERNANCE
ÉMULATION
INITIATIVES
L'ART DE LA GAGNE
PILOTAGE

Conseil scientifique de la DRCI
Pages 4 & 5

“I have a dream...”
Praticiens audit recherche
Pages 6 & 7

À la recherche du temps perdu
Page 8

Émulation versus compétition
Page 9

Reprendre l'initiative !
Paramédicaux audit recherche
Pages 10 & 11

La recherche...et Zhu !
Internes audit recherche
Pages 12 & 13

Le « New Deal » de la DRCI
Pages 14 & 15

En équilibre sur l'alignement
des planètes
Page 16

L'art de la gagne des appels d'offre
Page 17

La recherche CHRU Nancy 2019
Pages 18 & 19

AUTOTEC
L'étude sur les performances d'un robot
préparateur de médicaments radioactifs
Page 20

MICROSPA
La recherche des biomarqueurs
de la Maladie de Crohn et de la Spondylarthrite
Page 21

Neuroradiologie
Double reconnaissance pour Nancy
Page 22

MYRAGE
Étude sur les marqueurs précoces de l'efficacité
des traitements des syndromes myélodysplasiques
Page 23

EVADE
Le rôle des cellules myéloïdes suppressives
dans l'allogreffe
Page 24

Audit recherche CMI 2018 détaillé
Pages 25 à 31



Pierre Mutzenhardt
Président de l'Université de Lorraine
pierre.mutzenhardt@univ-lorraine.fr

Pierre-Yves Marie,
Vice-Président Recherche du CHRU de Nancy
py.marie@chru-nancy.fr

Une communauté de destin

La recherche, qu'elle soit fondamentale, expérimentale, clinique, est identitaire et motrice dans l'activité d'un Centre Hospitalier Universitaire. À Nancy, comme ailleurs, c'est en grande partie sur la qualité de cette recherche et sur la communication qui en est faite que repose l'image universitaire nationale et internationale de l'établissement.

Le huitième numéro de Re.Med. s'en fait l'écho. Vous y découvrirez des résultats extraits d'un audit que le CHRU de Nancy a mené en interne sur ses activités de recherche avec le cabinet CMI. Les synthèses, les résumés et les analyses des réponses mettent en lumière ce rôle fédérateur du dynamisme scientifique. La recherche est considérée comme essentielle à « l'esprit d'entreprise », à l'attractivité de l'établissement pour les personnels et pour les patients. De même, ses liens fondamentaux avec la qualité des soins sont soulignés. Cette vision très positive, évidente pour les praticiens hospitalo-universitaires, est partagée par la grande majorité des praticiens hospitaliers, des personnels paramédicaux et des étudiants internes. Même ceux souhaitant avoir essentiellement et parfois exclusivement une activité de soins, préfèrent généralement l'exercer dans un écosystème porteur en recherche.

Le gouvernement réfléchit actuellement à une réorganisation des Centres Hospitaliers Universitaires. Dans cette marche vers les réformes, gardons à l'esprit que la recherche en santé s'ancre dans le socle fondateur du statut Hospitalo-Universitaire, qu'il faut savoir faire évoluer mais aussi préserver. Gageons que cette recherche puisera encore longtemps dans les ressources innovantes des CHU, des Universités et facultés, et des établissements de recherche qui nous sont fortement liés, en particulier sur le site Lorrain (Inserm, CNRS, Inria). L'avenir des CHU dépend aussi et beaucoup de l'évolution de cette importante composante universitaire. Qui pourrait encore en douter ?

L'Université de Lorraine, c'est la recherche en biologie et en santé mais aussi l'exploration d'autres spécialités qui portent en elles le futur en matière de soins et de santé : Intelligence Artificielle, informatique, robotique, modélisation, nouveaux matériaux, sciences de l'environnement, chimie / physique, sans oublier la place croissante des sciences humaines et sociales.

Les deux institutions, CHRU et Université de Lorraine, doivent prendre la mesure des mutations en cours et saisir l'opportunité de construire ensemble des programmes de recherche ambitieux, pluridisciplinaires et pluri technologiques. C'est dans cette communauté de destin que doit s'exprimer notre inventivité au service de la recherche, de la formation et des soins, pour les développements de nos deux établissements mais aussi de l'économie locale.

Re.Med.

La Revue de la Recherche Médicale du CHRU de Nancy
<http://recherche.chru-nancy.fr>

Directeur de la publication : Bernard Dupont, directeur général du CHRU de Nancy
Responsable éditorial : Pierre-Yves Marie, vice-président recherche du Directoire du CHRU de Nancy
Rédaction : Laurence Verger, Responsable Communication recherche du CHRU de Nancy / Lysa Mourot, stagiaire
Contact : l.verger@chru-nancy.fr
Mise en page : Direction de la Communication du CHRU de Nancy - Juin 2019
Crédit photos : Laurence Verger
Impression : Imprimerie THORAX
Couverture : Yakov Chernikhov (1889-1951) - Architectural Fantasy (1933)



Conseil Scientifique de la DRCI* du CHRU de Nancy

Gouvernance



Sébastien Richard, Vice-Président
s.richard@chru-nancy.fr



Nathalie Thilly, Présidente
n.thilly@chru-nancy.fr



Denis Wahl, Président sortant
d.wahl@chru-nancy.fr

Collège Référents recherche pôles



Lionel Athlani
l.athlani@chru-nancy.fr



Marie-Reine Losser
m.losser@chru-nancy.fr



Stéphane Zuily
s.zuily@chru-nancy.fr



Laurent Brunaud
l.brunaud@chru-nancy.fr



De Moulin Alexicova
s.demoulin@chru-nancy.fr



Charline Barthold
c.barthold@chru-nancy.fr



Laure Joly
l.joly@chru-nancy.fr



Damien Mandry
d.mandry@chru-nancy.fr



Jean-Paul Olivier
jp.olivier@chru-nancy.fr



Louis Maillard
l.maillard@chru-nancy.fr



Marie Socha
m.socha@chru-nancy.fr



Mathias Pousset
m.pousset@chru-nancy.fr



Tahar Chouihed
t.chouihedmahjoub@chru-nancy.fr



Benoîte Lassalle
b.lassalle@chru-nancy.fr

Collège Représentants des structures de soutien à la recherche



Nicolas Girerd
n.girerd@chru-nancy.fr



Nelly Agrinier
n.agrinier@chru-nancy.fr



Marine Beaumont
m.beaumont@chru-nancy.fr



Catherine Malaplate
c.malaplate@chru-nancy.fr



Cédric Baumann
c.baumann@chru-nancy.fr



Nadine Petitpain
n.petitpain@chru-nancy.fr

Collège Représentants de personnels nommés



François Zhu
f.zhu@chru-nancy.fr



Charles Mazeaud
c.mazeaud@chru-nancy.fr



Sandrine Hayo-Villeneuve
s.hayo@chru-nancy.fr



Sylvie Klein
s.klein@chru-nancy.fr



Alfonsseyni Coli
a.coli@chru-nancy.fr



Sandra Wagner
s.wagner2@chru-nancy.fr

Collège médical



Bruno Hoen
b.hoen@chru-nancy.fr



Olivier Hutin
o.huttin@chru-nancy.fr



Antoine Verger
a.verger@chru-nancy.fr



Abderrahim Oussalah
a.oussalah@chru-nancy.fr



Julien Brosseus
j.broseus@chru-nancy.fr



Julie Guillet
j.guillet@chru-nancy.fr

Instance consultative scientifique de la recherche

Missions

Conseils, évaluations et avis scientifiques sur des projets de recherche clinique (AAP ou hors AAP)

Animation et communication en matière de recherche, en lien avec les pôles et structures de soutien à la recherche

Avis sur la politique scientifique de l'établissement

Composition

35 membres

Président, Vice Président, Président sortant
14 référents recherche de pôles,
6 représentants des structures de soutien à la recherche,
6 représentants de personnels nommés,
6 membres du collège médical élus

*DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

« I
have a
dream
»



« Il y a tout un pan de la recherche institutionnelle française, absolument honorable, qui avait perdu de vue l'application et la valorisation de ses travaux. Un changement culturel s'impose ! » Marie-Reine Losser, anesthésiste-réanimateur au CHRU de Nancy, et membre de son Conseil Scientifique, réfléchit dans le cadre de la réorganisation, avec d'autres chercheurs, aux moyens de choisir des thématiques d'études fédérant les pôles, les services et les équipes et susceptibles, par leurs résultats, de rejaillir sur l'image de l'établissement.

« Comment faire le choix ? C'est difficile. Pour les spécialités déjà reconnues, pas de problème, mais comment faire pour détecter les thématiques de recherche émergentes ? Quand bien même je comprends l'injonction du choix, je n'ai pas de réponse. Peut-être que nous, chercheurs, devons-nous, aussi, à terme, rechercher des moyens pour financer les travaux auxquels nous croyons... Une autre piste consisterait à consulter les patients. Pourquoi pas ? Peut-être que cela nous aiderait à choisir et à sortir de notre pré carré finalement. J'en prends pour preuve ce qui s'est passé autour de l'épidémie de sida.

À Nancy, il y a des spécialités bien positionnées, des équipes de recherche à la réputation internationale : la cardiologie, le vieillissement... Elles le sont devenues avec du temps et des cerveaux. Le CHRU doit attirer des jeunes médecins, des chercheurs en fondamental et en clinique, ça commence par là. À l'heure de la mondialisation et du travail en réseau, la recherche doit s'ouvrir, créer des connexions pour monter des études multicentriques et, ainsi, se projeter dans l'avenir, surtout dans le service public !

Arrivent aujourd'hui des générations qui ont des exigences d'organisation que l'hôpital a beaucoup de mal à satisfaire. La lisibilité et la visibilité des carrières hospitalo-universitaires sont tellement « hors d'âge ». Pendant dix à quinze ans, il faut valider un Internat, faire un master 2, une thèse universitaire, un post doc à l'étranger, publier, occuper des postes à l'hôpital, à l'université et, tout cela, sans aucune garantie d'être titularisé et encore moins là où vous voulez.

Je suis au CHRU de Nancy depuis 2012, et je découvre encore des équipes de recherche dont je n'avais pas entendu parler ! Le déficit de communication autour de la recherche est dommageable en interne et en externe à l'hôpital. D'autres pays, eux, n'ont pas du tout ce problème, ils le font très bien. Nous devons, en France, apprendre à porter le dossard, le maillot de l'équipe, à partager l'esprit de la réussite collective. Il y a une part d'autosuggestion dans ce « We are the best ! » Pourtant c'est basique : moi, je défends l'hôpital qui me nourrit. Aujourd'hui, ma maison c'est Nancy. Il faut arrêter de tirer dessus à boulet rouge ! Sans être béni oui-oui, il y a du positif à valoriser. Sinon, comment garder des jeunes pousses dans un environnement victimisé ? Ça ne fait pas rêver ! »

Praticiens : audit recherche

(CMI mai 2018)*

PARTICIPATION 313
dont la moitié < 40 ans
Majoritairement : PU-PH, femmes

LA MAJORITÉ DES MÉDECINS

- ▶ Se sent impliquée dans l'activité de recherche de leur service
- ▶ Pense qu'ils pourraient faire mieux
- ▶ N'a pas une vision claire des priorités recherche du CHRU de Nancy

Les freins à la recherche au CHRU de Nancy

- 68% Le manque de temps
- 61% La complexité administrative
- 58% Les contraintes réglementaires
- 51% Le manque de supports
- 37% Le manque de formation

Les bénéfices de la recherche pour le CHRU de Nancy

- 83% Le recrutement de chercheurs
- 80% L'amélioration des soins
- 78% Le recrutement de personnels médicaux
- 70% Le développement de l'esprit d'entreprise
- 68% L'attractivité auprès des étudiants

* Détails des résultats pages 25 à 27



Charles Mazeaud, assistant spécialiste temps partagé, représente ses confrères au Conseil scientifique du CHRU. Frais émoulu à ce poste de responsabilité, ce jeune urologue, qui vise à se spécialiser en neuro-urologie (urologie fonctionnelle chez les patients avec des déficits neurologiques complexes), garde pour l'instant la vision d'une recherche clinique dispersée « dans des arcanes assez complexes avec des structures internes entre hôpital, université et faculté de médecine, reliées par des articulations difficiles à comprendre, y compris par les chercheurs, d'où la difficulté de travailler avec ! »



Émulation versus compétition

À la recherche du temps perdu

« Depuis mon internat, la recherche m'intéresse. M'informer, progresser dans ma pratique, avec une équipe faire un peu avancer la science, c'est beaucoup plus stimulant que de s'appliquer à refaire ce que l'on nous a appris. Cet audit CMI est important car il donne un point de vue externe plus critique et plus objectif pour faire avancer le système actuel. Est-ce que cela veut dire pour autant que nous trouverons les bonnes solutions ? La réponse par la preuve reste à faire... »

Le premier problème que rencontrent celles et ceux qui veulent s'investir dans la recherche, c'est le manque de temps. Au CHRU, aux nombreuses activités médicales, programmées et urgences que nous assumons, s'ajoute la gestion de dossiers complexes. Mais, j'ai l'impression que nous avons du mal à gagner du temps sur l'administratif : notre fonctionnement me paraît de plus en plus lourd malgré la montée en puissance de l'informatique. Souvent, je me dis « J'ai 2 heures pour bosser sur une question scientifique » mais, finalement, non car nous sommes extrêmement sollicités ! C'est légitime, quand on vient de décrocher sa thèse, de vouloir s'immerger au maximum dans l'activité

médicale. Mais, la rationalisation des coûts conduit à une diminution des moyens. Par exemple, avec les difficultés croissantes liées aux programmations opératoires, je passe un temps colossal à organiser le report de mes patients plutôt qu'à faire de la recherche. Il faudrait mieux planifier, valoriser ce travail individuel et collectif au sein des services, afin de rendre la recherche plus concrète.

L'autre facteur limitant est la difficulté d'accéder librement à des articles scientifiques : un vrai problème spécifique d'accès à l'information. L'université, la faculté de médecine ont des abonnements limités aux revues scientifiques pour des raisons de coûts exorbitants avec un accès ouvert à des résumés. Difficile de connaître l'état de l'art, de faire de la critique d'articles ou d'être exhaustif dans ces conditions ! Or, la recherche se partage : avoir accès à ce qui est fait aujourd'hui, à l'autre bout du monde, c'est pouvoir aller plus loin, être performant, éviter de s'engager dans des travaux déjà menés et gagner du temps. Il faut nous faciliter l'accès à la littérature scientifique, mais j'ai l'impression que cela dépasse largement l'échelle de l'Université. Pour moi, c'est un des plus gros soucis actuel. »

47% des hospitalo-universitaires du CHRU, ayant répondu à la consultation CMI, consacrent moins d'une journée hebdomadaire à la recherche ! Preuve, s'il en est, pour Laurent Brunaud, spécialiste de la chirurgie métabolique, référent recherche du pôle digestif, d'un manque certain de motivation. Pour lui, même si Nancy est 10^e au classement national en matière de recherche, l'hôpital universitaire pourrait mieux faire, car ce résultat, « un peu artificiel » repose sur quelques individualités, mais ne reflète pas une ambition collective.

« Je suis universitaire depuis 14 ans et j'ai toujours fait de la recherche. Avant c'était facile : je suivais mon idée dans mon coin, je passais la visite, pas d'engagement formel avec les patients, j'engageais les données sans en parler à personne. J'étais juge et partie ! Mais ça c'était avant. Aujourd'hui, ces pratiques seraient illégales : il faut suivre des procédures, appliquer des règles, professionnaliser notre travail en nous appuyant sur des structures internes et des personnels dédiés. Du coup, nous pouvons avoir le sentiment de perdre notre spontanéité, notre créativité. C'est plus difficile, plus laborieux aussi et, actuellement, il faut près d'un an de délais entre une idée de recherche et la réception des formulaires de consentement éclairé à faire signer par les patients volontaires ! Une organisation globale contraignante

et complexe qui impose d'améliorer la communication entre tous les professionnels : cliniciens, administratifs et personnels de recherche, pour regarder en face l'impact de ces évolutions sur nos activités respectives.

Changer de vision ne pourra pas se faire avec des « Y'a qu'à... », « Faut qu'on... ». Nous devons nous rencontrer régulièrement dans un esprit de compréhension mutuelle. La confiance ne se décrète pas, elle se construit. C'est toute une culture à faire évoluer. À l'image de ce qui se passe dans les pays anglo-saxons, notre responsabilité au Conseil scientifique, c'est aussi d'expliquer et d'assumer des choix dans les projets de recherche. Ce n'est jamais agréable de décider qu'une étude n'est pas retenue, aussi légitime cela soit-il, eu égard au travail en amont du porteur de projet.

Le manque de disponibilité est un faux problème. Porter une étude, c'est-à-dire aussi, en dehors de la science pure, en assumer pleinement ses contraintes administrativo-réglementaires, c'est se donner les moyens de publier dans les 5 ans en fédérant toute une équipe. Sans être expert en management, je sais que pour rassembler des gens, il faut un projet commun. La recherche en est un ambitieux qui peut cristalliser l'effort collectif dans un établissement hospitalier universitaire. À l'échelle mondiale, Nancy est quasi inexistant à part quelques équipes qui tirent leur épingle du jeu dans un cercle restreint. C'est à nous qu'appartient le pouvoir d'entraîner les professionnels du CHRU dans une saine émulation. À terme, nous serons tous gagnants. »

Paramédicaux : audit recherche

(CMI mai 2018)*

PARTICIPATION
dont 44% < 40 ans

Majoritairement : cadres, femmes, impliqués

LA MAJORITÉ DES PARAMÉDICAUX

- ▶ S'implique régulièrement dans des projets de recherche
- ▶ A déjà été impliqué dans un projet de recherche
- ▶ Serait prête à s'impliquer à 20% de leur temps de travail

191

Les freins à la recherche au CHRU de Nancy

- 59% Le manque de temps
- 46% Le manque de formation
- 35% Le manque d'information
- 28% Un accompagnement insuffisant
- 19% L'insuffisance en équipements de pointe

Les bénéfices de la recherche pour le CHRU de Nancy

- 78% L'amélioration des soins
- 72% L'esprit d'entreprise
- 71% Le recrutement de chercheurs
- 58% Le recrutement de personnels médicaux
- 46% L'attractivité pour les étudiants

* Détails des résultats pages 28 & 29

Recherche paramédicale : reprendre l'initiative !

Membre du Conseil scientifique du CHRU de Nancy, Sandrine Hayo-Villeneuve, adjointe à la Direction des soins de l'établissement, docteur en sciences de gestion, affiche dans ses objectifs managériaux la « remobilisation » des équipes paramédicales pour un engagement fort dans la recherche. Précurseur il y a quelques années, l'hôpital universitaire lorrain s'était investi dans la formation et la mobilisation des équipes soignantes, avant de voir cet élan quelque peu freiné par l'absence de soutien institutionnel. Aujourd'hui, il s'agit de reprendre la main.

10



Credit photo : L'abeille à plumes - Audrey Kommenacker, Metz.

« Ce qui émerge de la consultation interne, c'est le constat du manque d'accompagnement des personnels paramédicaux dans leurs projets de recherche. Des idées il y en a, de l'envie aussi, mais ce qui pêche encore, c'est la faiblesse du soutien. Nous devons structurer le parcours investigateur en répondant à des questions comme : qu'est-ce qu'un projet de recherche ? Comment et avec qui, il se construit ?... Pour être des guides sur le chemin méthodologique, nous faisons, avec la Direction des soins, une tournée des pôles, surtout pour écouter les personnels. Pour beaucoup d'entre eux, la recherche reste une nébuleuse effrayante.

Une culture de la recherche paramédicale, ça ne décrète pas ! Elle n'est pas forcément inscrite dans les gènes du corps paramédical. Il faut donner le temps à la profession de comprendre, d'évoluer et de pratiquer. L'universitarisation va dans ce sens. Il y a de plus en plus d'infirmier(e)s docteurs, d'infirmier(e)s chercheurs, cela avance. Dans un environnement hospitalier (pas seulement à Nancy !) où la recherche était adossée aux médecins, les choses évoluent : en 2018, 24 projets de recherche paramédicale (PHR IP) ont été déposés en France pour un financement de 5,6 millions d'€ !

Les projets de recherche font avancer la science, progresser les soins et les pratiques, pour les garder à niveau des progrès technologiques de pointe. À Nancy, 1/3 des personnes qui ont répondu au questionnaire, ne se sont jamais impliquées dans un projet de recherche, alors que 80% ont envie de le faire. Le facteur cité comme l'un des plus limitants, c'est le manque de disponibilité. Or, il nous est possible de dégager des crédits d'heures grâce aux financements obtenus via les appels d'offre. La recherche permet de développer sa créativité : inutile d'avoir systématiquement des idées de génie ou d'investir dans des équipements coûteux.

Le socle de la recherche paramédicale, c'est de tirer parti des réflexions du terrain nées des pratiques des soignants pour, ensuite, en faire émerger des projets d'études. C'est exactement là où nous voulons reprendre la main pour gommer la complexité des procédures administratives et légales qui l'encadrent. Une coordinatrice de la recherche paramédicale vient d'être nommée à la Direction des soins : la démonstration par la preuve que nous nous inscrivons totalement dans la réorganisation en cours au CHRU. »



Représentant des internes au Conseil Scientifique de la recherche au CHRU de Nancy, François Zhu apprécie de contribuer par ses échanges avec d'autres acteurs de la spécialité à faire avancer la science. Il souhaite se spécialiser en neuroradiologie, versant interventionnel, sur les traitements endovasculaires des pathologies neurovasculaires. Une spécialité très novatrice dans laquelle la recherche joue un rôle majeur. Actuellement en stage de recherche au Centre d'Investigation Clinique-Innovation Technologique (CIC-IT), il effectue son 7^e semestre d'internat.

Internes : audit recherche (CMI mai 2018)*

PARTICIPATION **80**
Majoritairement : entre 26 et 28 ans, femmes

LA MAJORITÉ DES INTERNES

- ▶ A un sujet de mémoire de DES
- ▶ Ambitionne une carrière dans un CHU
- ▶ Aimerait avoir une formation supplémentaire en recherche

Les freins à la recherche au CHRU de Nancy

- 61% Le manque de temps
- 47% La complexité administrative
- 45% Les contraintes règlementaires
- 45% Le manque de formation
- 20% Un accompagnement insuffisant

Les bénéfices de la recherche pour le CHRU de Nancy

- 91% Le recrutement de chercheurs
- 86% Le recrutement de personnels médicaux
- 81% L'attractivité d'un service de stage
- 73% L'amélioration des soins
- 67% L'esprit d'entreprise

* Détails des résultats pages 30 & 31

La recherche... et Zhu !

Sur un total de 435 internes (chiffres 2018), 80 ont répondu à la consultation CMI. Il semblerait qu'une minorité d'internes s'intéresse à la recherche mais, pour François, ce n'est pas la seule explication : « **Ce qui ressort dans la consultation, c'est le manque de disponibilité pour s'y consacrer. Autre piste de réflexion : notre formation est centrée principalement sur la médecine et son application aux patients.** » Effectivement, les internes sont essentiellement formés au diagnostic des pathologies et à leur traitement dans les meilleurs délais. À l'opposé la culture de la recherche c'est le long terme et l'incertitude...

Entre autres solutions, « L'année recherche » qui peut s'ajouter au cursus traditionnel. Elle permet aux internes de se familiariser à cet environnement, ses acteurs, ses contraintes... Ils peuvent également faire un semestre de stage au sein d'un laboratoire, « hors-filière » mais validant l'internat. Pour François Zhu, un autre problème demeure : « **À Nancy particulièrement, il y a très peu de masters dédiés aux médecins. Plutôt que des allers-retours à Paris, j'ai choisi un master en Pharmacie sur les nano médicaments qui n'était pas du tout en lien avec ma spécialité bien qu'enrichissant et qu'intéressant. Je pense que cela peut aussi expliquer la distance qui sépare les internes nancéiens du cursus recherche.** »

Toujours sur ce sujet de la formation et de la participation à la recherche, il encourage ses collègues à se tourner vers les « trainee-led research collaborative » : les possibilités offertes par les Sociétés Savantes de chaque spécialité, de constituer des réseaux de jeunes chercheurs autour d'études fédératrices, comme c'est le cas des jeunes en Neuroradiologie Interventionnelle, sous l'égide de la SFNR¹. Pour certains organismes médicaux il est nécessaire que les étudiants aient une formation de recherche².

L'insuffisance de la communication sur la recherche a également été souligné dans l'audit. Cela reflète-t-il une fois encore le cloisonnement de la médecine organisée en spécialités ? « **La difficulté, c'est de communiquer de façon transversale. Je pense que chacun et chacune doit faire l'effort d'aller chercher, selon ses propres questions, les informations susceptibles de la satisfaire à travers toutes les sources possibles** » conclut François Zhu.

¹ Société Française de Neuroradiologie

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229745/>

Harmoniser le fonctionnement global des structures de la recherche au CHRU chapeautés par la DRCI. Si l'ambition n'est pas nouvelle, elle s'appuie désormais sur un binôme de pilotage praticien/administrateur (présidente et directeur) à égalité de responsabilité. Leur feuille de route commune : la valorisation de la recherche clinique reconnue comme un bien commun de l'hôpital. En clair : envisager la spécialité au-delà des publications scientifiques pour faire émerger ses capacités d'innovation et son potentiel économique. Rencontre avec la présidente Nathalie Thilly et le directeur El Mehdi Siaghy.



Le « New Deal »¹ de la DRCI

15

Nathalie Thilly : « L'idée fondatrice c'est de rompre avec le fonctionnement autonome des différentes structures de la recherche, la séparation des acteurs étant source de problèmes dans le suivi des études, au profit d'un rapprochement des différents professionnels administratifs et médicaux au service d'une gestion commune.

El Mehdi Siaghy : Le fait d'être dans la même maison devrait être favorable pour la clarté du pilotage. Cette gouvernance s'appuie aussi sur la création d'une Cellule de Coordination et d'Interface (CCI) et sur des procédures de fonctionnement allégées et lisibles que nous mettons en place petit à petit.

N.T : La CCI réunira tous les 15 jours un représentant de chacune des structures de soutien à la recherche aux côtés des représentants des structures administratives et de référents recherche des pôles cliniques. Nous misons beaucoup sur ce « travailler ensemble » et la prise de décisions commune. Nous prévoyons ainsi qu'il y ait plus de fongibilité entre les composantes recherche pour que chaque force vive puisse venir en sou-

tenir d'une structure voisine en cas de besoin, et inversement. L'objectif est d'optimiser la recherche du CHRU, de mieux réussir aux appels d'offre et de disposer d'indicateurs plus performants.

E.M.S : Parmi les leviers, il y a le contexte actuel du CHRU qui est en procédure COPERMO pour plus de performance. Cet environnement contraignant est une opportunité pour la prise de conscience de tous les acteurs de la recherche sur la nécessité de travailler ensemble. Nous devons augmenter le portefeuille de projets à promotion interne, en particulier ceux financés dans le cadre des appels d'offres DGOS, pour accroître nos succès. De même, accroître les inclusions dans les essais pour plus d'efficacité et de performance. Une quantité non négligeable de nos projets ont des taux d'inclusion relativement bas, entre 20 et 40% !

Est-ce que cela suppose une sélection plus pointue des projets en amont des appels d'offre ?

N.T : Bonne question. L'élément facilitant pour cette nouvelle gouvernance, c'est la prise de conscience par la communauté médicale de la fragilité de la

situation de l'établissement et des défis à relever pour la recherche. En séance du Conseil Scientifique de la DRCI, les attitudes et les propos évoluent pour admettre qu'il n'est plus possible de délaissier certains lorsqu'il n'y a plus de moyens pour les assumer... Désormais, des choix raisonnés de projet de recherche qui valorisent l'établissement s'imposent. La décision sera collégiale.

E.M.S : L'audit interne mené par le cabinet CMI a alimenté le dialogue entre nous. Il y a cette prise de conscience que, tout en valorisant sa recherche et sa structure, nous avons tous intérêt à travailler dans la communauté du CHRU pour que, finalement, chacun atteigne ses propres objectifs. Nous oeuvrons tous, avec cet élan collectif fort, à un saut qualitatif et quantitatif de la recherche clinique de Nancy. Aujourd'hui, l'établissement occupe la 10^e place nationale sur l'activité de publications scientifiques, une place méritée bien sûr. Mais nous pouvons être plus ambitieux et augmenter la productivité des portefeuilles de projet, des publications pour accroître la valorisation et la visibilité du CHRU.

Quels seront les critères de choix ?

N.T : Ce n'est ni binaire ni simple. Il y a des orientations, dont l'une est de favoriser un peu plus la recherche interventionnelle à promotion interne, qui génère plus de retour financier, que la recherche observationnelle. Après, les critères pour retenir des projets sont multiples et variés : la qualité, la faisabilité, ... et en particulier, la capacité d'inclure les patients. Il y a encore beaucoup trop de projets de recherche qui mettent en route des équipes entières et, en regard desquels, il y a zéro inclusion. C'est une catastrophe financière ! La faisabilité d'un projet est un aspect important à considérer, au même titre que son intérêt scientifique. Pour ce dernier point, les investigateurs au sein du Conseil Scientifique de la DRCI, doivent nous aiguiller sur l'importance d'une étude dans une discipline donnée, c'est vital.

E.M.S : Tous ces projets de recherche impactent le financement MERRI², les MIG³ DRCI, CIC⁴ ou autres. Là-aussi, c'est un critère pour l'établissement. Les choix de projets résulteront d'une équation multicritères. À la gouvernance de la recherche de déterminer les priorités : nous discuterons en continu de la grille

des paramètres de choix au sein de la DRCI et de la CCI.

Au nom de ce retour sur investissement, n'y a-t-il pas le risque de voir s'éloigner l'intérêt scientifique de la recherche clinique ?

N.T : Pour éviter cette dérive, il y a l'intérêt du patient à ne pas perdre de vue. Les critères de choix ne sont heureusement pas uniquement financiers. Aujourd'hui, la situation du CHRU nous oblige à faire des choix motivés par un certain nombre de critères. Ainsi, à terme, il sera possible d'augmenter les bénéfices générés par la recherche et de recruter ensuite des personnels pour augmenter le nombre de projets soutenus par le CHRU.

Quel est le rôle dans cette nouvelle configuration des référents recherche de pôle ?

E.M.S : La structuration de la gouvernance s'opère. La DRCI, concrètement, c'est des moyens, un pilotage, des professionnels. Mais impossible d'atteindre les objectifs fixés si nous comptons uniquement sur elle. Le travail est à mener au niveau des pôles et des services. Les référents recherche ont la mission d'incitation, de sensibilisation et d'information.

N.T : Ils ont le rôle capital d'interface entre la DRCI et les pôles. Ce sont les médiateurs de la politique recherche, de ses objectifs, de ses enjeux, de ses procédures, de ses priorités. Pour concrétiser les ambitions de la discipline, il va falloir en permanence des allers-retours entre nous et ils seront nos relais pour que la synergie prenne et que nous parvenions à résoudre l'équation :

$$\frac{\text{Investigateurs X Référents}}{\text{Recherche de Pôle}} = \frac{\text{Recherche Clinique}}{\text{de Nancy}^{10}}$$

DRCI

Y aura-t-il une évaluation de l'efficacité de cette nouvelle gouvernance ?

E.M.S : L'évaluation sera faite tous les semestres. Au niveau du Directoire de l'établissement, un Bureau Recherche a été créé pour accompagner la DRCI dans la mise en place de cette nouvelle gouvernance. Dans 6 mois, il y aura un premier bilan du fonctionnement et des ajustements à apporter. Mais, sur les objectifs fixés et chiffrés, nous travaillons déjà sur le PHRC DGOS 2020. Ce que nous souhaitons, c'est que dès à présent, nous récoltions les fruits de ce qui a été semé. »

¹New Deal (« Nouvelle donne » en français) : nom donné par le président américain Franklin Delano Roosevelt à sa politique interventionniste mise en place pour lutter contre les effets de la Grande Dépression

²MERRI : Crédits versés aux CHU pour leurs Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

³MIG : Parmi ces crédits ceux qui concernent les Missions d'Intérêt Général ⁴CIC : Centre d'Investigation Clinique

Contrairement aux croyances et aux superstitions, l'alignement des planètes serait plutôt de bon augure dans l'univers de la recherche clinique. Il consiste à maintenir l'équilibre entre le soin, l'enseignement et la recherche dans la galaxie hospitalo-universitaire. Dans cet environnement, le PU-PH (Professeur des Universités - Praticien Hospitalier) est le pilote savant d'un engin sophistiqué à manier avec doigté pour suivre une feuille de route qui conduit, in fine, au patient. Sébastien Richard, professeur de neurologie, dont la spécialité est la lutte contre les AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux), a passé avec brio les différentes étapes de ce permis hospitalo-universitaire et vient d'être fraîchement élu vice-président de la DRCI (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation).



En équilibre sur l'alignement des planètes

« Être médecin c'est avoir de l'empathie et savoir se mettre à la place du patient. Dans une carrière hospitalo-universitaire, la difficulté c'est de trouver le juste équilibre entre le médecin, le chercheur et l'enseignement. En plus, et de façon inhérente, nous avons des responsabilités administratives au sein de l'unité et des institutions. Ce sont des réalités à expliquer aux jeunes qui veulent s'engager dans la carrière.

Malgré toutes ces missions, vous vous êtes présenté à la vice-présidence de la DRCI, pourquoi ?

Je pense qu'actuellement, beaucoup de chercheurs du CHRU ont des projets mais qu'ils ne s'y aventurent pas parce qu'ils ne savent pas comment faire. Or, nous ambitionnons de fluidifier ces parcours d'une part et, d'autre part, de mieux préparer l'accompagnement des projets jusqu'aux appels d'offre. Nous allons tabler sur la pertinence des projets. L'argumentation de l'investigateur portera sur la littérature, la faisabilité de son étude et sa valorisation. En trois mots, utilité, originalité, applicabilité. La recherche du CHRU de Nancy manque de projets. Nous en voulons beaucoup plus, mieux préparés pour remporter plus d'appels d'offre.

Votre mandat est particulier : il durera deux ans et, ensuite, vous serez le président. C'est un atout ou un handicap ?

Je ne pouvais pas me présenter à la présidence d'emblée, parce qu'étant clinicien, je ne suis pas au fait des structures de la recherche. Or, il faut comprendre pour agir ! J'ai deux ans pour cela, mais pas que. Avec la présidente Nathalie Thilly, nous for-

mons un binôme efficace parce qu'il conjugue sa connaissance pointue des articulations de la recherche du CHRU et mon expérience de clinicien/investigateur qui sais où sont les blocages. Nous avons une vision connectée à la fois sur la structuration de la recherche (vision interne) et sur les porteurs de projet (vision externe).

Mais, c'est quoi la nouveauté de cette gouvernance ?

Ce qui change, c'est cette réelle volonté de faire évoluer la culture recherche à Nancy. Nous allons mettre en avant les points forts et transformer en profondeur l'accueil des cliniciens qui pourront compter désormais sur un accompagnement sans faille grâce, en particulier, à une anticipation des appels à projets, bien avant que l'appel d'offre ne soit publié.

Dans l'environnement mondialisé de la santé, la recherche peut-elle rester une vocation ?

Je pense qu'actuellement tous les médecins, même sans le savoir, ont envie de faire de la recherche. Je suis très étonné de l'accueil que nous recevons dans des hôpitaux non universitaires que nous sollicitons pour les associer à nos recherches. Venir avec un protocole en disant « j'ai besoin d'inclure des patients », c'est être accueilli à bras ouverts, malgré la charge de travail. Les médecins sont intéressés, curieux d'apprendre les procédures de recherche, d'en maîtriser le jargon car cela ajoute une corde à leur arc. Je crois que c'est inhérent à notre mission : sentir qu'avec la recherche nous allons augmenter nos services aux patients. »

CCI ou l'art de la gagne des appels d'offre

La recherche hospitalière de Nancy s'est dotée, dans sa nouvelle gouvernance d'une Cellule de Coordination et d'Interface (CCI), rassemblant 13 représentants administratifs et médicaux, réunis derrière un guichet unique par lequel passeront désormais tous les nouveaux projets de recherche. À eux de les étudier, d'orienter dans un circuit court d'accompagnement ceux qui répondent aux critères des appels d'offre et d'échanger sur l'avenir des autres, ceux qui ne rentrent pas dans les cases DGOS et/ou référentiel du CHRU. Explications avec Charlotte Daguin la coordinatrice de la CCI.



« Ce qui compte c'est de développer les liens entre les structures de recherche, les pôles et les directions. Pour cela, j'irai sur le terrain, au contact des professionnels expliquer cette nouvelle gouvernance et ramener leurs propres propositions pour faire coïncider notre concept à leur réalité. Je pense être assez consensuelle et disposer des qualités d'écoute et de pédagogie nécessaires pour relever ce nouveau défi. J'ai une expérience de quelques années à l'ex-direction de la recherche et je passe un Master en management des organisations sanitaires et sociales : une double casquette nécessaire pour la coordination attendue.

Quels sont les objectifs ?

Je dirais fluidifier la communication pour que chaque représentant de la CCI soit informé en toute transparence. C'est, à mon sens, un

levier à activer pour fédérer les acteurs de la recherche et les encourager à travailler ensemble à un même objectif : le résultat. Nous voulons insuffler aux investigateurs une culture stratégique qui leur permettra d'ajuster leurs études aux réalités nationales et locales en fonction des financements possibles, mais aussi en fonction des ressources humaines de l'hôpital. C'est, en quelque sorte, penser la recherche en termes de « retour sur investissement hospitalier ».

Concilier la découverte de nouveaux savoirs et les réalités économiques du CHRU...

Oui, faire coïncider les attentes et les visions : celles du médecin qui veut répondre à la question scientifique et celles de la DRCI qui mettra les bonnes ressources

au bon endroit et valorisera cette recherche. L'idée n'est évidemment pas de privilégier l'économique et de ne faire que des études RIPHI¹ ou RIPHZ² parce que l'intérêt est plus immédiat pour le patient et qu'elles sont plus lucratives. Les membres de la CCI vont devoir prendre en compte toutes les informations à leur disposition : enjeux scientifiques, faisabilité, disponibilité des personnels, ressources financières, planning de production, ... Si un projet de recherche pose problème, chacun pourra argumenter pour décider si, oui ou non, le CHRU s'y engage.

Quel sera donc le circuit d'un projet de recherche entre la CCI et le Conseil Scientifique ?

En promotion externe, les projets de recherche ne passent pas au Conseil Scientifique parce que l'hôpital

part du principe que les questions scientifiques et éthiques ont été discutées par le promoteur extérieur qui s'en porte garant.

En promotion interne, ils doivent passer par l'avis scientifique. Tous les projets de recherche des appels d'offre (internes, régionaux, interrégionaux et nationaux) seront expertisés par le Conseil Scientifique. Un projet classé prioritaire par lui sera mis en œuvre en priorité. Pour les autres, nous en débattons : il faut donner une réelle légitimité au passage devant ces comités, quitte à squeezer celui dont la validation double avec celle d'un autre. Le maître mot c'est d'éviter les allers retours et lutter contre les courts circuits au bénéfice d'une cohérence apte à faciliter la prise de décision.

¹ RIPHI : les recherches qui impliquent une intervention sur les personnes non justifiées par sa prise en charge habituelle. Elles doivent obligatoirement faire l'objet d'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) + le Comité de Protection des Personnes (CPP)

² RIPHZ : Ces recherches comportent des interventions et des risques minimes pour les personnes / L'ANSM est informée de l'avis rendu par le Comité de la Protection des Personnes (CPP)

Chiffres clés recherche 2018

77 nouveaux essais cliniques
promus par des industriels

950 études en cours promues
par des partenaires extérieurs

147 nouveaux essais cliniques
promus par des institutionnels

189 essais cliniques
à promotion CHRU

26 nouveaux
essais cliniques
promus par le CHRU

167 protocoles de recherche
observationnelle

50 collections
biologiques

5 startups en santé

20 brevets
actifs

El Lisitzky - Newman (1923)

LA RECHERCHE AU CHRU NANCY 2019

DIRECTOIRE
dont
le Vice-Président
Recherche

**BUREAU STRATÉGIE
RECHERCHE**
(6 responsables de pôles)

**DÉLÉGATION À LA RECHERCHE
CLINIQUE ET À L'INNOVATION (DRCI)**
Présidente + Directeur

**CONSEIL
SCIENTIFIQUE (CS)**
35 membres

COMMUNICATION
RECHERCHE

CELLULE D'ORGANISATION ET D'INTERFACE (CCI)
1 coordonnatrice + 13 membres

**ENTREPÔT
DE DONNÉES**

**CENTRE
DE
RESSOURCES
BIOLOGIQUES
(CRB)**

2 coordinateurs
médicaux
+
1 coordinatrice
opérationnelle

**DÉPARTEMENT
MÉTHODOLOGIE,
PROMOTION,
INVESTIGATION
(MPI)**

1 responsable
méthodologie, data
et statistiques
+
2 responsables
promotion,
réglementation,
vigilances
+
1 responsable
investigation clinique

**CENTRE
D'INVESTIGATION
CLINIQUE
(CIC)**

CIC P + CIC EC
+ CIC IT

1 coordinateur



Les performances d'un robot préparateur de médicaments radioactifs à l'étude

Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, en collaboration avec Nancyclotep-GIE, va piloter une étude multicentrique, baptisée AUTOTEC (5 centres impliqués : Metz, Strasbourg, Clermont Ferrand, Bordeaux et Nancy), sur un automate conçu pour remplacer les gestes humains dans la préparation des médicaments radioactifs. Objectif de cette innovation lorraine : réduire de façon drastique les doses d'irradiation reçues au niveau des mains du personnel qui travaille à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des services de médecine nucléaire. Si la preuve est faite de ses performances, ce robot, unique au monde (résultats dans 24 mois), est promis à un grand avenir puisqu'il pourrait révolutionner les conditions de travail des professionnels de la spécialité.

¹Guénoél Mathias-Laot a créé la start-up SysArk (<https://www.linkedin.com/company/sysark/about/>) distinguée par plusieurs Awards, dont PEPITE au Palais de Tokyo (Paris) et accompagnée par l'incubateur de l'Université de Lorraine

²Rachel Grignon et Véronique Roch : la première, technicienne d'études cliniques / manipuleuse en électroradiologie médicale et investigateur coordonnateur, la seconde, chef de projets cliniques, ainsi que le radiopharmacien, Nicolas Véran et Quentin Citerne, l'assistant en radiopharmacie

³AUTOTEC est un PHRIP (Programme Hospitalier de Recherche Infirmier et Paramédical) qui a obtenu un financement national de 140 000 € en 2018

Mis au point par Guénoél Mathias-Laot¹, ingénieur au CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy <http://www.cran.univ-lorraine.fr/>), cet automate doit maintenant être testé sur le terrain en conditions réelles de production. Ce sont des professionnels paramédicaux (préparateurs en pharmacie hospitalière et manipulateurs en électroradiologie médicale) volontaires (18 répartis dans les 5 centres) qui vont prêter leurs mains à cette recherche.

L'équipe de médecine nucléaire² a remporté un PHRIP³, projet national de recherche, qui vise à mesurer la dosimétrie (dose d'irradiation) reçue au niveau des mains. Pour ce faire, les 3 doigts principaux (pouce, index, majeur) de chaque main des volontaires seront équipés de dosimètres thermoluminescents qui enregistreront en continu, pendant 4 jours, les doses d'irradiation reçues en utilisant l'automate. Pour comparer, les doses reçues en situation conventionnelle (manipulation manuelle des produits), seront enregistrées selon le même procédé, avec de nouveaux dosimètres thermoluminescents, sur la même durée et les mêmes volontaires.

À l'heure actuelle, dans tous les centres hospitaliers de médecine nucléaire, les professionnels travaillant à la préparation de médicaments radioactifs sont protégés par des tabliers plombés. Ils introduisent leurs mains dans des gants en caoutchouc étanches, adaptés à une hotte en plomb de 20 mm d'épaisseur, pour réaliser les produits et les mettre en seringue. Ils sont tous équipés de 2 dosimètres poitrines, un passif et un opérationnel, et d'un dosimètre passif en forme de bague, au niveau de la main non dominante. Réduire le niveau d'irradiation des professionnels et des patients en médecine nucléaire est un principe de précaution fondamental résumé par l'acronyme ALARA : « As Low As Reasonably Achievable » (« Aussi bas que raisonnablement possible »). Quel que soit le travail fourni, l'irradiation est une conséquence de l'activité professionnelle en médecine nucléaire. La vigilance sur la radioactivité est une règle de vie du secteur.

20 à 30% des personnes atteintes de MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) développent également une Spondylarthrite (inflammation rhumatismale). Les enjeux de la recherche sur cette double pathologie sont majeurs : l'amélioration de la prise en charge des patients (généralement de jeunes adultes entre 20 et 30 ans) et la place de leader à prendre dans un domaine de la recherche en santé qui, pour l'instant, reste inexploré en Europe : le séquençage global du microbiote (les micro-organismes présents normalement dans l'intestin).

La recherche de biomarqueurs de la Maladie de Crohn et de la Spondylarthrite



Avec MICROSPA, le Grand Est Recherche Santé relève le défi d'une recherche translationnelle inédite. À Nancy, Camille Zallot, gastro entérologue au CHRU et David Moulin, chercheur CNRS en physiopathologie articulaire à IMOPA (<http://www.imopa.cnrs.fr/>) et en contrat d'interface avec le CHRU, vont traquer les biomarqueurs de cette double inflammation en séquençant les selles de 240 patient(e)s recruté(e)s dans 3 centres du Grand Est (Nancy, Metz et Strasbourg) et un centre parisien, l'hôpital St-Antoine (établissement de référence dans l'étude du microbiote). L'originalité de cette étude, et, ce qui en fait son caractère innovant, c'est que le séquençage (analyse méta génomique) sera global, c'est-à-dire qu'il va concerner à la fois les virus, les bactéries et les champignons des microbiotes étudiés. Les participants seront répartis en 4 groupes : volontaires sains, patients atteints de MICI, ceux atteints de Spondylarthrite et ceux atteints des deux pathologies.

Nancy est l'investigateur principal de ce PHRC-I (Programme Hospitalier de

Recherche - Interrégional) puisqu'elle avait mené une étude préliminaire en 2015/2016 baptisée FLORA CROHN qui a permis de tester et de valider une procédure simplifiée de recueil d'échantillons de selle qui a d'ailleurs été approuvée par 95% des patients. Après consultation, ces derniers repartent avec un kit de prélèvement à domicile, à renvoyer ensuite au Centre de Ressources Biologiques Lorrain. Pour MICROSPA, une prise de sang qui servira également à étudier leurs marqueurs génétiques viendra compléter la participation des volontaires. Les scientifiques reconnaissent désormais que, de nombreux marqueurs de susceptibilité des MICI ou de la Spondylarthrite sont des gènes ou des protéines impliqués dans le contrôle du microbiote. En atteste le Pr Laurent Peyrin-Biroulet, initiateur de ces projets, à l'interface entre gastro-entérologie et rhumatologie.

À terme, cette étude vise à améliorer la prise en charge des patients et, au-delà, à mettre au point des approches de dépistage de Spondylarthrite à faible coût

chez les patients atteints d'une maladie de Crohn. L'idée n'est pas de proposer à chaque patient un séquençage de son microbiote (beaucoup trop onéreux) mais d'identifier des biomarqueurs qui pourront être mis en évidence par une analyse biologique. L'ambition du diagnostic précoce est de traiter les patients avant les premiers signes d'érosion osseuse ou articulaire pour limiter les complications à long terme.

MICROSPA dont le budget est estimé à 400 000 € (dont la moitié pour les frais de séquençage) est financé par l'état dans le cadre d'un PHRC-I complété par les cofinancements de deux plateformes scientifiques : IBS LOR pour Nancy (<http://bmct.federation.univ-lorraine.fr/>) et GENOMAX pour Strasbourg (dans le cadre de la FHU OMCARE). Démarrage de l'étude dans les prochaines semaines, premiers résultats attendus dans 24 mois sur une thématique hautement concurrentielle : le microbiote, nouvelle mine de connaissances à exploiter pour les chercheurs.

NEURORADIOLOGIE DOUBLE RECONNAISSANCE POUR LA RECHERCHE DE NANCY



Entré au CHRU de Nancy en novembre 2017, Benjamin Gory¹, jeune neuroradiologue, exerce une spécialité médicale, diagnostique et thérapeutique, sur la prise en charge de toutes les pathologies vasculaires de l'encéphale, de la moelle et de ses enveloppes. Il vient d'accrocher à son palmarès une double reconnaissance pour ses recherches : l'une nationale pour l'étude TITAN (Thrombectomy In TANdem lesions) et l'autre inter-régionale pour l'étude DIRECT-ANGIO (DIRECT transfert to ANGIOsuite for acute stroke thrombectomy to reduce disability).

DIRECT-ANGIO : étudier la réactivité de la prise en charge de l'infarctus cérébral au sein de l'hôpital
Serait-il possible d'améliorer d'au moins 20%, le pronostic des personnes victimes d'un AVC en organisant une filière hospitalière ultra-rapide, ouverte aux moins de 60 ans avec un déficit neurologique sévère (hémiplegie) ? C'est la question à laquelle veut répondre l'étude DIRECT-ANGIO en posant l'hypothèse qu'il serait profitable de les orienter directement en salle d'angiographie (où est réalisé le traitement de recanalisation par les neuroradiologues) où, après un scanner in situ, les patients pourront être traités immédiatement sur place.

Dans l'AVC chaque minute compte. Traditionnellement avant toute intervention, une IRM est réalisée sur le patient pour savoir si l'AVC est ischémique (caillot) ou hémorragique. Une fois éliminé l'hémorragie, les médecins s'interrogent sur la présence d'une occlusion et de sa localisation : concerne-t-elle une artère de gros calibre ? Une situation où une thrombectomie et une thrombolyse intraveineuse (médicaments pour résorber le caillot) sont nécessaires. Ou, concerne-t-elle un petit vaisseau ? Auquel cas la thrombolyse seule est adaptée.

L'étude DIRECT-ANGIO² pose l'hypothèse que l'imagerie est responsable d'une perte de temps précieux. Les dernières connaissances sur le sujet démontrent que les patients jeunes, très déficitaires (hémiplegie avec troubles de la parole, paralysie faciale, ...), qui ne sont pas recanalisés dans les 90 minutes suivant l'IRM auront un mauvais pronostic.

Dotée d'un financement d'environ 300 000 € dans le cadre d'une recherche inter-régionale Grand Est, 160 volontaires seront recrutés. DIRECT-ANGIO comparera cette prise en charge innovante et la prise en charge classique. Il s'agit d'une étude sur la filière de prise en charge intra-hospitalière, disposant d'un plateau de thrombectomie. Elle repose sur une forte implication du SAMU (régularisation des AVC) dont le personnel est sensibilisé à cette sélection pré hospitalière. En fonction de ses résultats, DIRECT-ANGIO pourrait, à terme, bouleverser les habitudes intra-hospitalières et la configuration des salles d'angiographie.

TITAN : une recherche pour standardiser la prise en charge des « occlusions en tandem »

Les « occlusions en tandem » représentent 10 à 20% des occlusions des artères du cerveau. C'est la survenue simultanée d'une occlusion en extra-crânien, au niveau de la carotide au cou, et, d'une seconde occlusion en intra-crânien, au niveau du cerveau. 25 à 30 patients par an avec ce type d'occlusion sont pris en charge au service de Neuroradiologie du CHRU de Nancy. Le traitement validé est la thrombectomie, c'est-à-dire l'extraction ou l'aspiration du caillot au niveau du cerveau qui empêche son oxygénation.

Avec l'étude TITAN, Benjamin Gory veut confirmer ses résultats préliminaires, à savoir que le traitement combiné associant celui de l'occlusion au cou par la mise en place d'un stent et celui au niveau du cerveau à la phase aiguë sera plus efficace et sans augmenter le risque hémorragique. Cette approche est habituellement évitée pour limiter le risque d'hémorragie cérébrale car la mise en place d'un stent nécessite un traitement antiplaquettaire (l'aspirine pour le plus classique). L'étude visera à évaluer l'efficacité mais aussi la sécurité (monitorage des hémorragies cérébrales pour être sûr que le patient ne saigne pas) de cette prise en charge innovante.

Retenue au niveau national par le Ministère de la Santé, l'étude TITAN s'est vu doté d'un financement de près de 700 000 €. En tout, elle fédérera plus de 15 hôpitaux en France qui devront recruter au total 450 patients en situation d'urgence et encore autonomes avant leur hospitalisation. L'objectif étant de valider, à terme, une standardisation des pratiques dans la prise en charge de ces « occlusions en tandem » qui touchent soit, des patients d'un certain âge (maladie athéromateuse), soit des patients plus jeunes, souvent après un traumatisme cervical qui entraîne une dissection de la carotide (brèche dans la paroi de l'artère).

¹Docteur de Médecine en 2010, d'Université en Neurosciences en 2016, il a soutenu son HDR (Habilitation à Diriger des Recherches) à l'Université de Lorraine en 2018

²Grâce à une forte implication des neurologues vasculaires, du personnel du CIC-IT (Centre d'Investigation Clinique-Innovation Technologique), du CIC-EC (Centre d'Investigation Clinique-Epidémiologie Clinique), de la Direction de la Recherche et de l'Innovation.

Les syndromes myélodysplasiques constituent un ensemble hétérogène de maladies cancéreuses de la moelle osseuse qui aboutissent à un déficit en cellules sanguines (globules rouges, blancs et plaquettes). Ceux de « haut risque », à risque élevé d'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique secondaire, sont concernés par l'étude MYRAGE. La méthylation de l'ADN, un des principaux mécanismes qui permet de réguler l'expression des gènes, est très perturbée dans le contexte de ces syndromes. Des nouveaux traitements, dit « hypométhylants », ont été développés, au premier rang desquels l'Azacytidine qui entraîne une réversion de la méthylation de l'ADN dans les cellules tumorales. Dans certains cas, la moelle osseuse retrouve sa capacité à produire des cellules sanguines, sans pour autant que l'on connaisse totalement les mécanismes d'action de ces traitements.



MYRAGE Étude sur les marqueurs précoces de l'efficacité des traitements des syndromes myélodysplasiques

La sensibilité de la maladie au traitement est évaluée selon des critères cliniques et biologiques, qui dans plus de 85% des cas ne sont pas évaluables avant au moins 6 mois. Un délai très long, pour le patient qui voit son système immunitaire appauvri durant la chimiothérapie et très coûteux pour l'institution hospitalière (environ 5 000 € par mois). Le traitement n'est efficace que chez 50% des patients, sans que l'on puisse l'expliquer et, donc, nombre d'entre eux sont traités par chimiothérapie pendant plusieurs mois sans bénéfice final. Disposer de nouveaux marqueurs qui reflètent plus précocement l'efficacité du traitement est donc nécessaire. De même, comprendre les mécanismes moléculaires de résistance est particulièrement important car, en cas d'échec, les autres options thérapeutiques sont limitées. Les études réalisées dans ce domaine se cantonnent à une prédiction de la réponse au traitement sur la base du profil de méthylation des cellules tumorales avant traitement.

L'étude menée à Nancy, originale et innovante, compare les profils de méthylation et d'expression des gènes. C'est une étude clinique prospective avec une procédure simple qui suit le parcours hospitalier des patients. L'équipe de recherche s'attachera à décrypter le profil de méthylation des cellules tumorales pour comprendre leur corrélation avec la réponse, ou leur absence de réponse, au traitement. Concrètement, des mesures du méthylome et du transcriptome seront faites, via deux prélèvements de moelle osseuse : celui systématiquement fait pour poser le diagnostic de la pathologie et un second après 3 mois de traitement d'Azacytidine.

Julien Broséus, biologiste au Service d'Hématologie Biologique du CHRU de Nancy, vient de se voir octroyer 50 000 € par le GIRCI Est (Groupement Interrégional de Recherche clinique et d'innovation de l'Est), dans le cadre d'un programme « Jeune Chercheur », pour porter MYRAGE (Myélodysplasies de haut Risque sous Azacytidine, Génétique et Épigenétique). Cette étude n'a cependant rien d'une illusion, puisqu'elle permettra une meilleure compréhension de la pathologie afin de limiter une toxicité inutile pour les patients non-répondeurs, de faire réaliser des économies à l'institution hospitalière, de mieux comprendre les mécanismes de résistance ou d'efficacité du traitement, et, enfin, de proposer des études cliniques de plus grande envergure.

Alexandre Rodtchenko – Objectless composition (1918)





Les cellules myéloïdes jouent un rôle déterminant bien connu scientifiquement dans les cancers solides. En revanche, le rôle des cellules myéloïdes suppressives dans les cancers du sang, comme la leucémie aigüe, reste encore flou et promet l'ouverture de pistes thérapeutiques le jour où il sera éclairci. C'est pourquoi Maud D'Aveni, hématologue au CHRU de Nancy, et chercheur dans l'Equipe 6 du laboratoire IMOPA¹ (CNRS/ Université de Lorraine), vient de recevoir le soutien financier du GIRCI Est, dans le cadre d'un projet interrégional avec Besançon (Etienne Daguindau) et Strasbourg (Bruno Lioure), à hauteur de 50 000 € pour mener à bien ses travaux baptisés EVADE.

EVADE

Le rôle des cellules myéloïdes suppressives dans l'allogreffe²

Décrites dès les années 80, les cellules myéloïdes suppressives empêchent les lymphocytes du système immunitaire (globules blancs) de combattre une tumeur solide. Dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse), qui est l'une des thérapies curatives des cancers du sang, les scientifiques ont identifié ces mêmes cellules qui peuvent apparaître dans le greffon lui-même et/ou après la greffe. D'où l'intérêt de Maud D'Aveni pour mettre en évidence les modulations qu'elles exercent par rapport à l'allogreffe.

Il s'agit de comprendre le rôle des cellules myéloïdes suppressives chez des patients qui reçoivent une greffe de moelle osseuse et, donc, un nouveau système immunitaire. Ce système immunitaire du donneur peut attaquer le receveur, c'est la GVH (Greffe Versus Hôte / maladie du greffon contre l'hôte). Une GVH sévère peut compromettre l'espérance de vie des patients s'attaquant à des organes comme : le tube digestif, le foie et la peau. Toutefois, les patients qui développent un peu de GVH sont aussi ceux qui rechutent le moins de leur cancer du sang, témoignant de l'impact qu'a le système immunitaire greffé sur le contrôle du cancer du sang.

EVADE ambitionne de comprendre le rôle des cellules myéloïdes suppressives, au cours de l'allogreffe dans la régulation du système immunitaire nouvellement greffé : des cellules myéloïdes suppressives en grand nombre entraînent-elles moins de GVH ? Est-ce que plus ces cellules sont nombreuses et plus le risque de rechute de cancer est élevé ? Toute l'étude vise à comprendre si, avant l'allogreffe, pendant l'allogreffe et après l'allogreffe (en prélevant des cellules à 0, 3, 6, et 12 mois), le patient est à risque, ou pas, de GVH, de rechute, etc.

Les patients qui rechutent après greffe (généralement dans les 2 ans) ont moins de 5% de chance de survivre. L'enjeu majeur de ce protocole est de prédire précocement ce risque de rechute. Plus on peut dépister les patients à risque de rechute (donc en échappement au contrôle du nouveau système immunitaire) plus on peut intervenir tôt. Toute contribution permettant d'anticiper la détection et la lecture de signes précurseurs de ce risque a un enjeu considérable. Pour EVADE, une centaine de patients vont être recrutés sur Nancy (le CHRU procède à une soixantaine d'allogreffes chaque année), Besançon et Strasbourg. Il s'agira de patients âgés de 18 à 70 ans, atteints de leucémie aigüe ou myélodysplasie, en première allogreffe.

¹<http://www.imopa.cnrs.fr/>

²Plus de 50% des indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont les leucémies aigües et les myélodysplasies qui sont des états pré-leucémiques. Le but de ces greffes est d'installer chez le patient un nouveau système immunitaire qui va reconnaître comme « non-soi » les cellules cancéreuses.

Caractéristiques des répondeurs

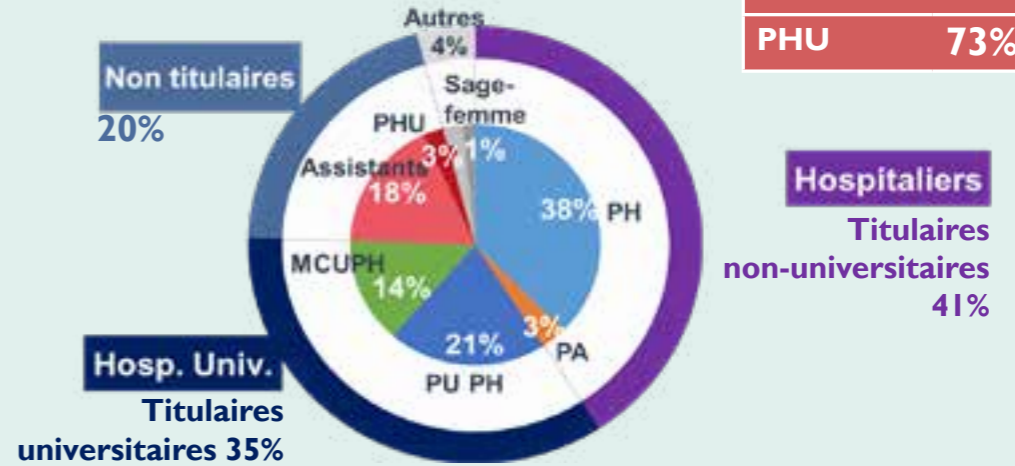
▶ **313** praticiens ont répondu parmi les 978 ayant au moins un mi-temps hospitalier

▶ **50%** ont moins de 40 ans

▶ **55%** de femmes

Le taux de réponse, en moyenne de 32%, varie suivant les catégories

PH	34%
PA	4%
PU-PH	56%
MCU-PH	66%
Assistants	24%
PHU	73%



Les répondeurs sont classés en 3 groupes principaux

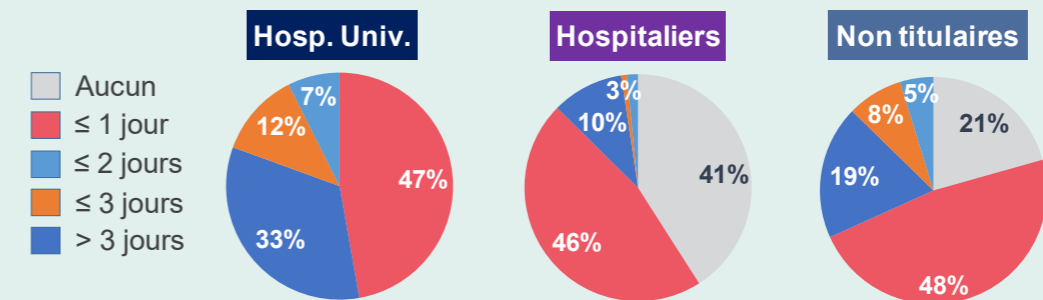
Titulaires non-universitaires (Hospitaliers) : Praticien Hospitalier (PH) et Praticien Attaché (PA)

Titulaires universitaires (Hosp. Univ.) : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH) et Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH)

Non-titulaires : Assistants et Praticien Hospitalier Universitaire (PHU)

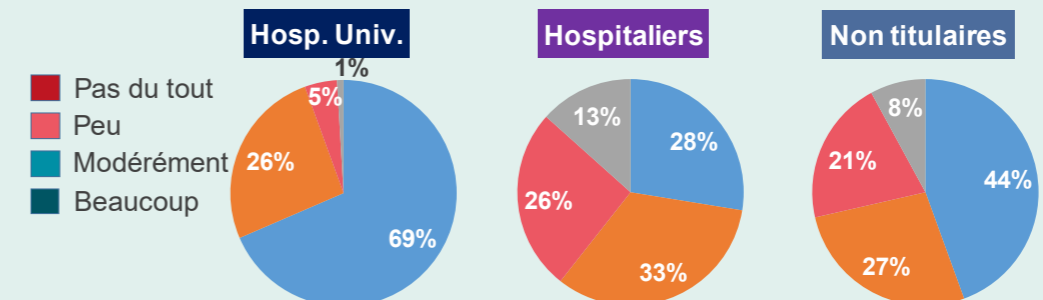
Une majorité consacre du temps à la recherche mais, le plus souvent, pas plus d'1 jour par semaine

Quel temps consacrez-vous chaque semaine à la recherche ?



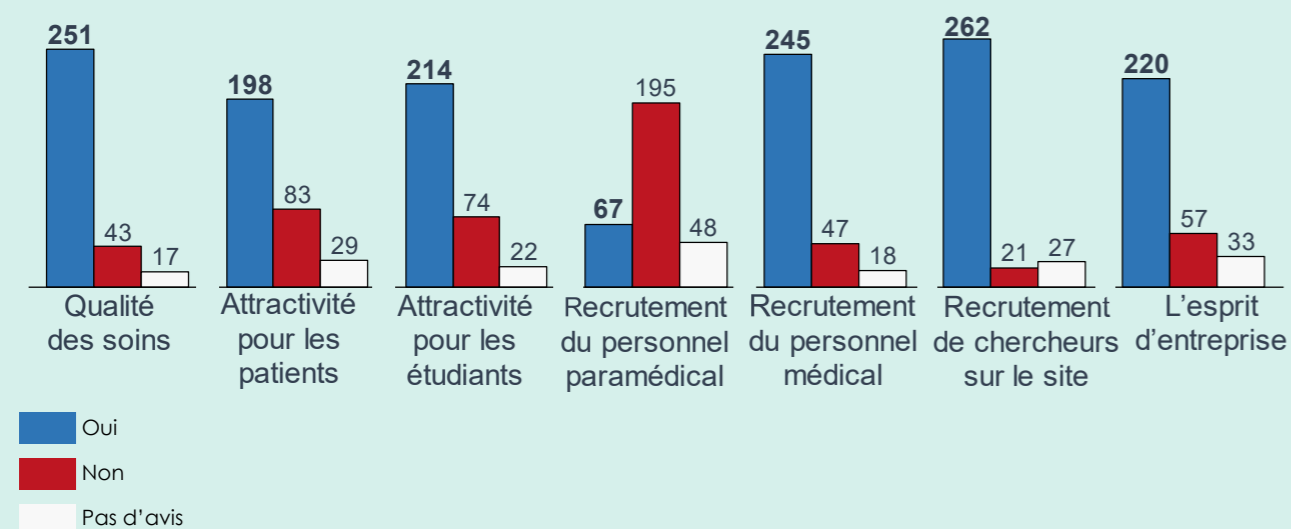
Une grande majorité a le sentiment d'être impliqué dans l'activité de leur service

Vous sentez-vous impliqué dans l'activité de recherche de votre service ?



Pour une très grande majorité, l'activité de recherche favorise la qualité des soins, mais aussi les recrutements de patients, personnel médical, chercheurs et étudiants, ainsi que l'esprit d'entreprise

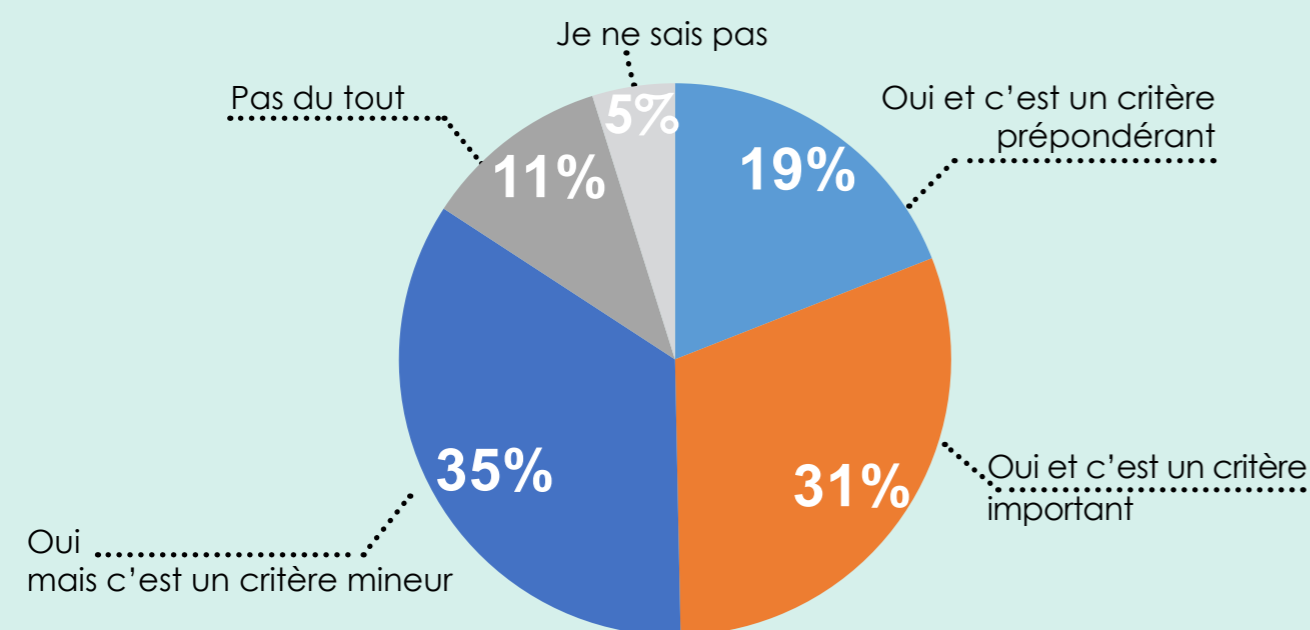
À votre avis, peut-il y avoir un impact positif de l'activité en recherche sur les aspects suivants ?



26

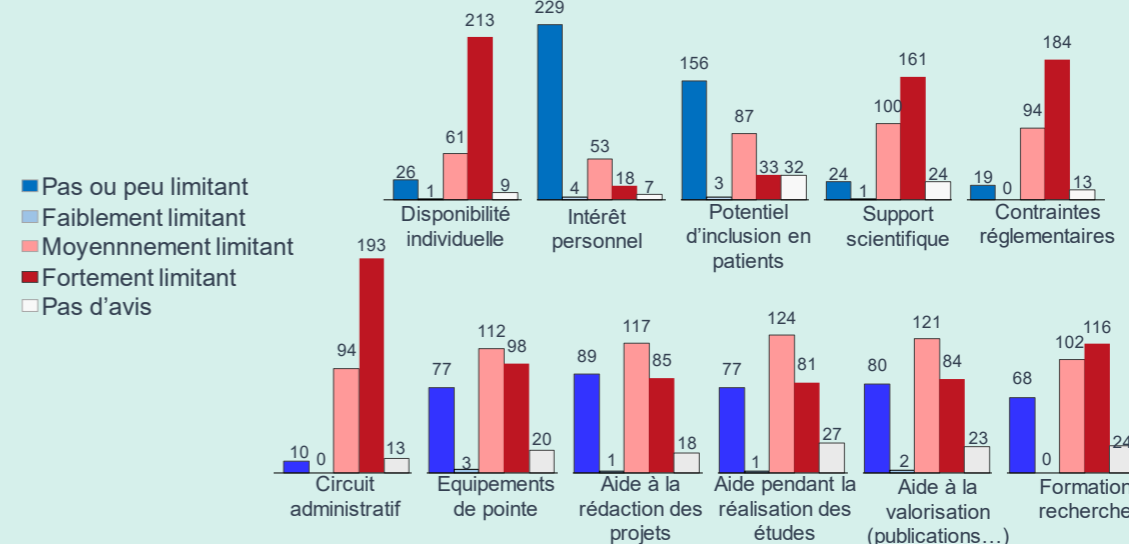
L'activité de recherche serait prise en compte dans le choix d'une éventuelle nouvelle structure d'exercice pour une très large majorité (85%)

Si vous deviez quitter votre service, tiendriez-vous compte de l'activité de recherche et/ou d'innovation de la nouvelle structure que vous pouvez intégrer ?



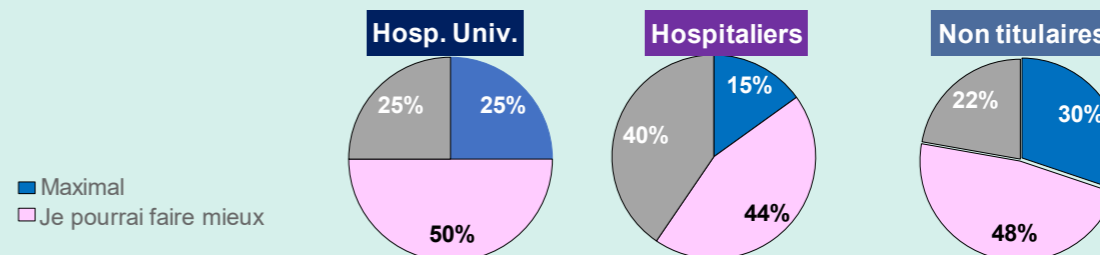
Les facteurs limitant la recherche sont surtout les insuffisances de disponibilité et de support scientifique, ainsi que la complexité du circuit administratif, mais pas un manque d'intérêt personnel pour la recherche

Quel facteurs limitent votre activité de recherche et celle de votre service ?



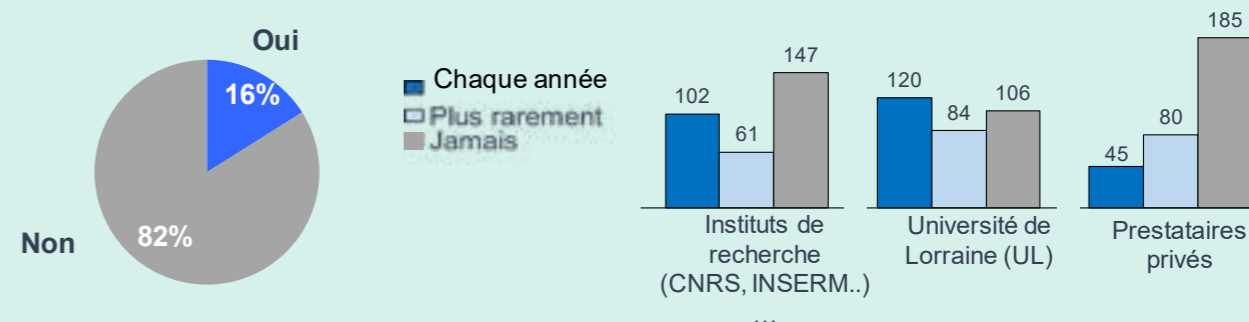
Les investissements personnels dans les activités de recherche pourraient être accrus selon la majorité des praticiens

Comment considérez-vous votre investissement personnel en matière de recherche ?



L'appui pour la recherche provient essentiellement du CHRU et, en 2^e ligne, de l'Université de Lorraine et des grands instituts de recherche

Faites-vous appel à d'autres structures de support recherche que celles du CHRU ?



27

Caractéristiques des répondeurs

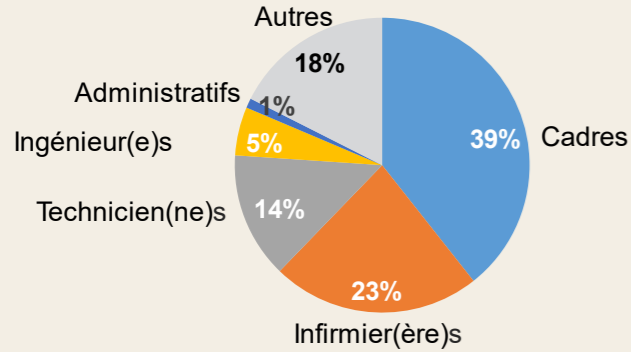
► **191 personnes** ont répondu sollicitées par l'intermédiaire des cadres hospitaliers

► Les répondeurs sont principalement cadres (39%), infirmier(ère)s (23%) et technicien(ne)s (14%)

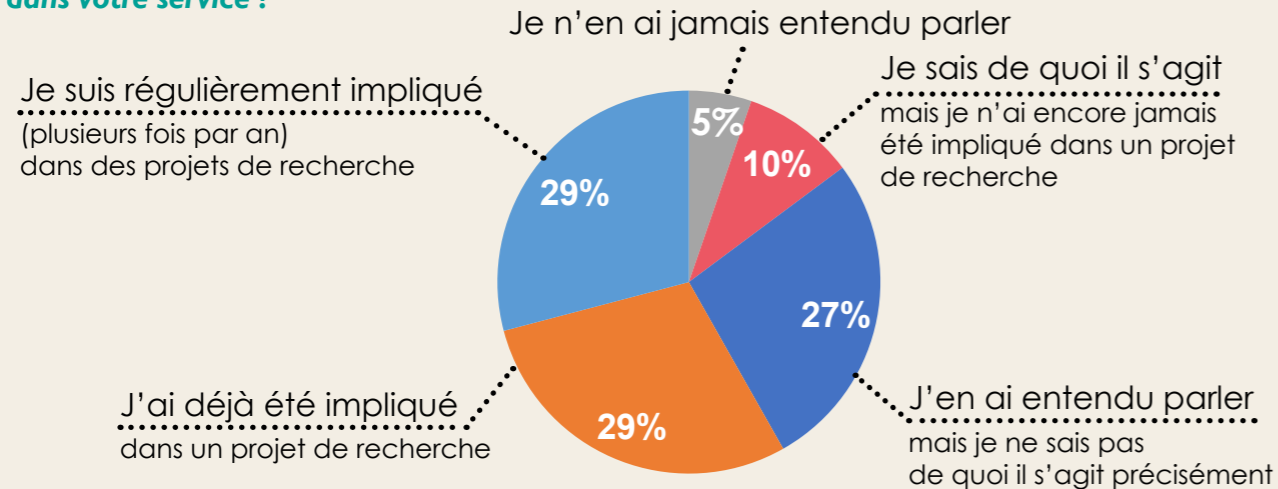
► 44% ont moins de 40 ans

► 83% sont des femmes

► Une majorité (58%) est déjà impliquées en recherche

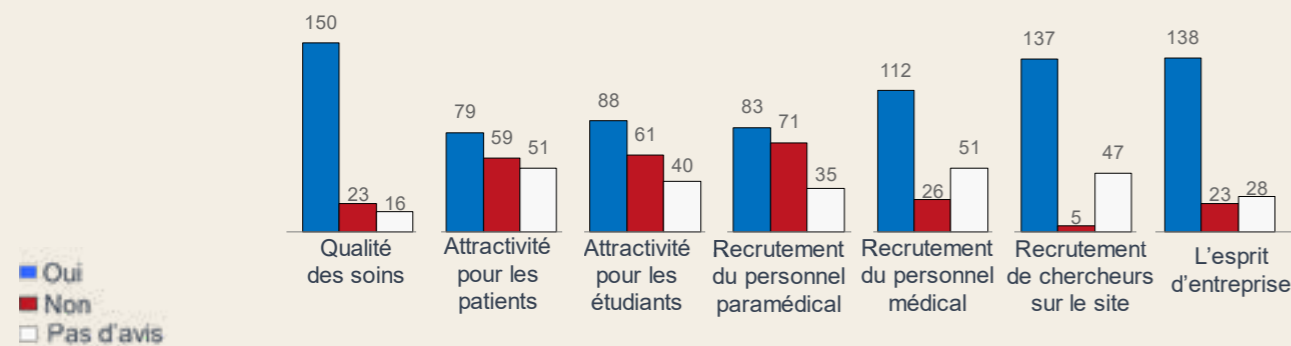


Quel est votre degré d'information et d'implication vis-à-vis de la recherche médicale réalisée dans votre service ?



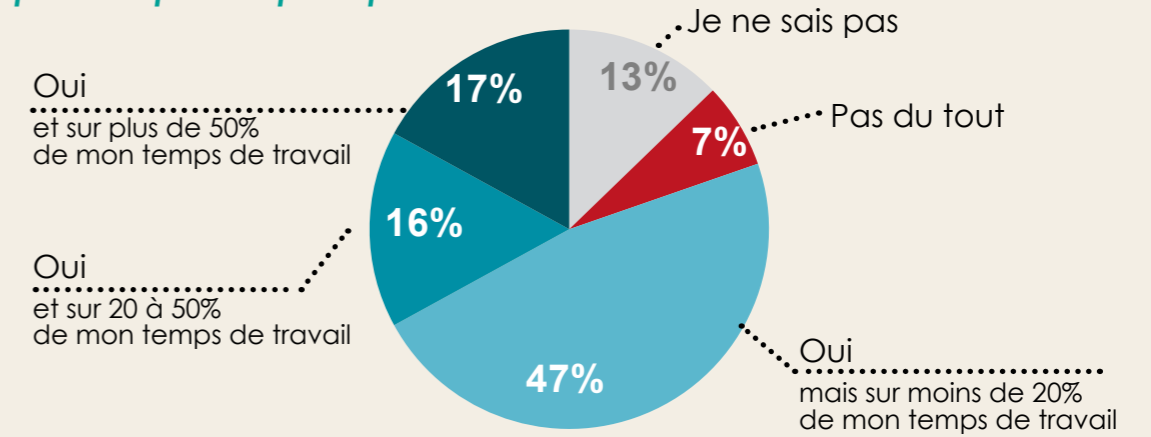
Pour une très grande majorité, l'activité de recherche favorise la qualité des soins, mais aussi les recrutements de patients, personnel médical, chercheurs et étudiants, ainsi que l'esprit d'entreprise

Peut-il y avoir, à votre avis, un impact positif de l'activité de recherche sur les aspects suivants ?



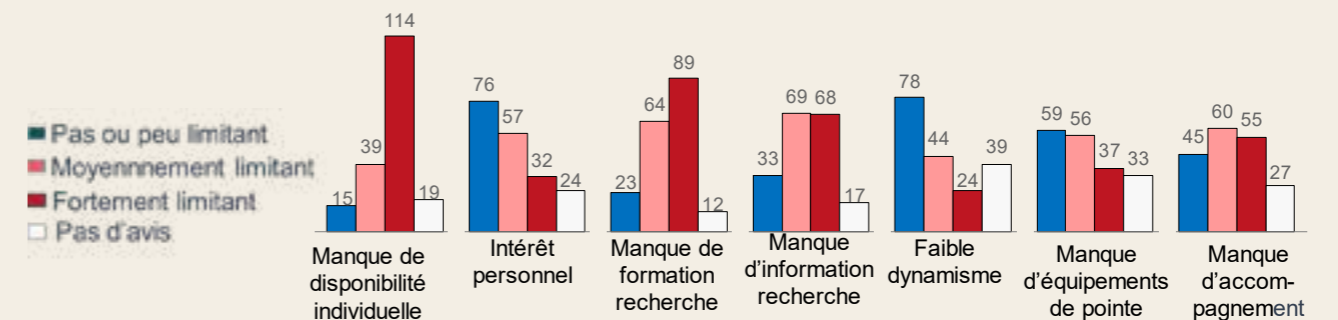
Le désir de s'investir dans des programmes de recherche est largement majoritaire (80%) même si, le plus souvent, c'est à temps très partiel (moins de 20% du temps de travail)

Seriez-vous intéressé dans l'avenir par des programmes de recherche que vous pourriez mener ou auxquels vous pourriez participer ?



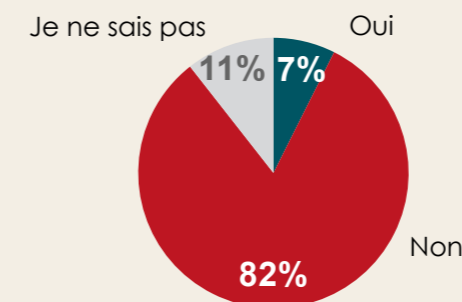
Les facteurs limitant la recherche paramédicale sont surtout les insuffisances de disponibilités, d'information et de formations spécifiques, mais pas un manque d'intérêt personnel

Quels sont selon vous les facteurs limitant la recherche paramédicale dans votre service ?

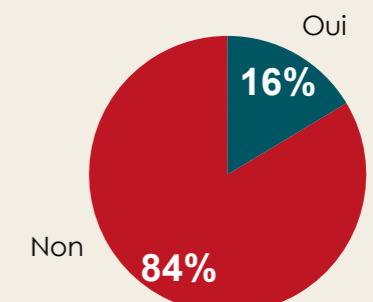


La communication sur la recherche auprès du personnel paramédical et du grand public est insuffisante pour une majorité

La communication sur les projets de recherche du CHRU est-elle suffisante vis-à-vis du personnel paramédical ?

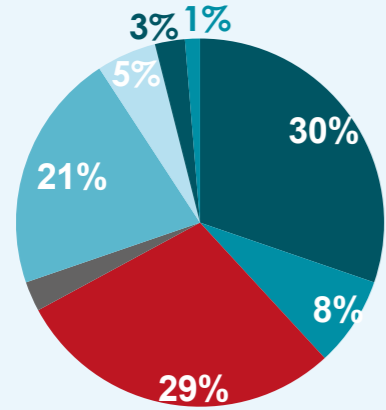


La communication sur les projets de recherche du CHRU est-elle suffisante auprès du grand public ?



Caractéristiques des répondeurs

Nombre de semestres restant à valider avant la fin de l'internat



► **80 internes** ont répondu sollicités par l'intermédiaire des chefs de service

► Il ne reste que **4 semestres d'internat à valider chez les 2/3 d'entre eux**

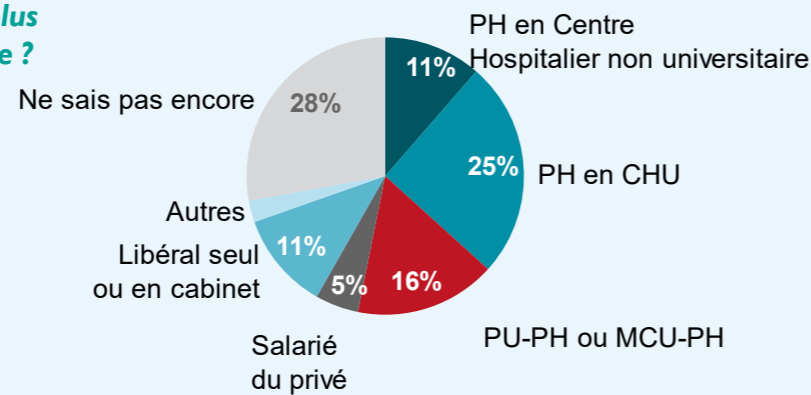
► **60%** ont entre **26 et 28 ans**

► **52%** sont des femmes

► **50%** ont au moins débuté le travail pour la thèse d'exercice et **70%** ont un sujet de mémoire de DES

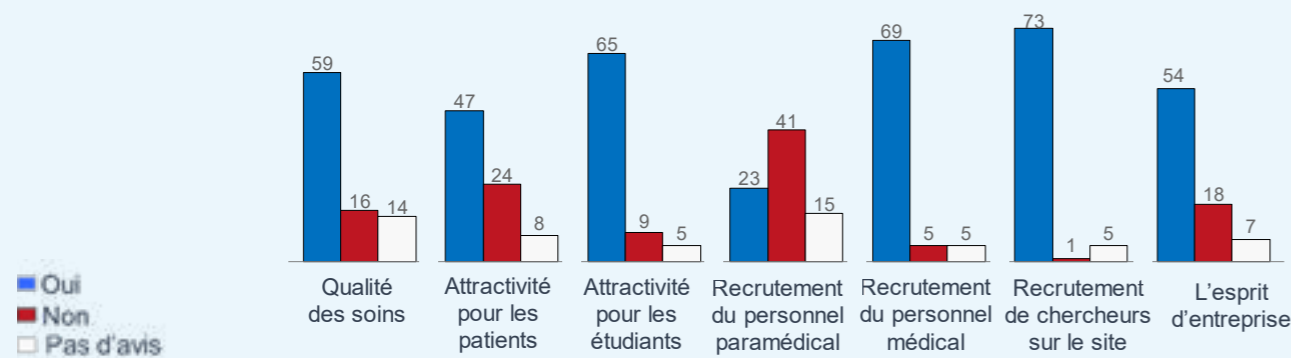
Leurs perspectives et souhaits de carrière sont encore indécis, les postes hospitaliers non universitaires ayant cependant la préférence (36%)

Quelle perspective vous attire le plus pour votre future carrière médicale ?



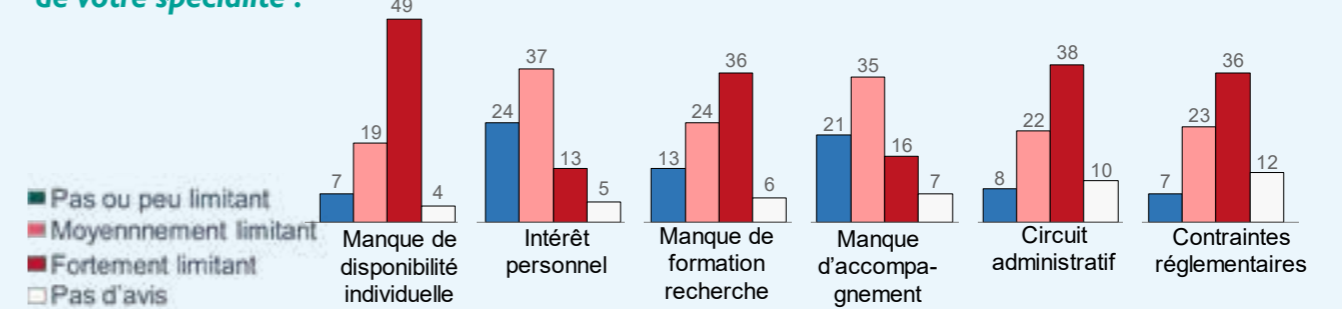
Pour une très grande majorité, l'activité de recherche favorise non seulement la qualité des soins, mais aussi les recrutements de patients, personnel médical, chercheurs et étudiants, ainsi que l'esprit d'entreprise

Peut-il y avoir, à votre avis, un impact positif de l'activité de recherche sur les aspects suivants ?



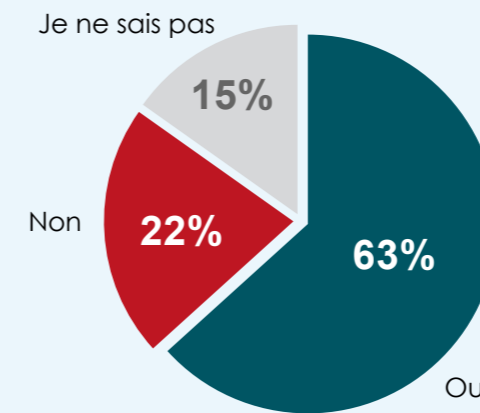
Les facteurs limitant la recherche sont les insuffisances de disponibilité et de formation, ainsi que les contraintes et complexités de la réglementation, mais pas par une insuffisance d'attrait personnel

Quelle est l'importance des facteurs limitant les activités de recherche des internes de votre spécialité ?



Une large majorité aimerait avoir une formation supplémentaire en recherche clinique (63%)

Seriez-vous demandeur d'une formation supplémentaire en recherche clinique dans le cadre de votre cursus d'internat ?



42% ont validé ou prévoient de valider une formation à la recherche

43% sont intéressés par l'année recherche (année d'internat exclusivement consacrée à la recherche)

La communication sur la recherche destinée aux internes est insuffisante

La communication du CHRU et/ou de l'Université destinée aux internes est-elle suffisante dans ces domaines ?

